

IMAGINI DIN PRACTICA CLINICĂ

Pemfigusul vulgar – o provocare pentru medicii interniști

Victor Botnaru¹, Victoria Brocovschii^{*1}, Mircea Bețiu², Vladislav Gogu², Andrei Munteanu^{3,4}, Irina Caraivanova¹

¹Departamentul de medicină internă, Disciplina pneumologie și alergologie, USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Catedra de dermatovenerologie, USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova;

³Catedra de morfopatologie, USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova;

⁴Secția de morfopatologie, Spitalul Clinic Republican, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 16.02.2017

Data acceptării spre publicare: 02.03.2017

Autor corespondent:

Dr. Victoria Brocovschii

Disciplina pneumologie și alergologie, Departamentul de medicină internă
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004
e-mail: victoria.brocovschii@usmf.md

Pacienta de 78 de ani, cu internări repetate la dermatovenerologie cu diagnosticul de pemfigus vulgar (PV), având manifestări pe mucoasa cavității nazale și bucale. Cu 1 săptămână anterior internării actuale a administrat tratament cu AINS pentru osteoartroză. La a 7-a zi au apărut leziuni cutanate extinse în regiunile axilare bilateral, gât, membre superioare bilateral, abdomen și regiunea inghinală, regiunea posterioară a toracelui. Bule flasce în regiunea palmară pe dreapta. Implicarea mucoasei uro-genitale, conjunctivale și bucale, leziuni foarte dureroase. Semnul Nicolski pozitiv. Dificultăți de deglutiție (pacienta este alimentată prin sondă naso-gastrică). Detașări tegumentare la nivelul pleoapelor superioare. Leziunile prezentate la internarea în spital sunt reprezentate în Figura 1. Pacienta se prezintă cu stare generală alterată, foarte dificil cooperează cu personalul medical. Biologic IgE totală majorată ($\times 3$ ori limita superioară); VSH ușor accelerat.

Întrebări:

- 1) Descrieți leziunile tegumentare prezentate în Figura 1 A, B, C, D.
- 2) Care este diagnosticul probabil?
- 3) Care este substratul morfologic al leziunilor cutaneo-mucoase?
- 4) Ce investigații mai sunt necesare pentru precizarea diagnosticului?
- 5) Cu ce entități patologice se impune diagnosticul diferențial?
- 6) Care este tratamentul indicat?

IMAGES FROM CLINICAL PRACTICE

Pemfigus vulgaris – a challenge for internal medicine specialist

Victor Botnaru¹, Victoria Brocovschii^{*1}, Mircea Betiu², Vladislav Gogu², Andrei Munteanu^{3,4}, Irina Caraivanova¹

¹Department of internal medicine, Division of pneumology and allergology, Nicolae Testemitanu SUMPh, Chisinau, Republic of Moldova;

²Department of dermatology, Nicolae Testemitanu SUMPh, Chisinau, Republic of Moldova;

³Department of morphology, Nicolae Testemitanu SUMPh, Chisinau, Republic of Moldova;

⁴Department of morphology, Republican Clinical Hospital, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 16.02.2017

Accepted for publication on: 02.03.2017

Corresponding author:

Dr. Victoria Brocovschii

Division of pneumology and allergology, Department of internal medicine
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy
165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004
e-mail: victoria.brocovschii@usmf.md

The images presented bellow belong to a 78 years old lady with repeated admission to dermatology hospital for pemphigus vulgaris (PV) with nose and mouth mucosa lesions. One week prior to the current hospitalization she started a course of oral NSAID for her osteoarthritis. Unfortunately, on the 7-th day on NSAID, she developed extensive skin lesions that involves both axillar regions, neck, upper limbs, abdomen, thighs and posterior region of the thorax. She, also, developed painful lesions of the mucosa of urogenital tract, conjunctiva and mouth. Flaccid bullae were observed on her right palmar region. Positive Nikolsky sign was present. The skin lesions at hospital admission are shown in Figure 1, additionally upper eyelids skin detachments were observed. At the emergency room, patient looked severe ill, was confused and had swallowing difficulties (nasogastric feeding tube was applied). Laboratory tests shown three folds increments of the serum level of IgE and increased erythrocytes sedimentation rate.

Questions:

- 1) Describe the skin lesions shown in Figure 1 A, B, C, D.
- 2) What is the most likely diagnosis?
- 3) What is the histological abnormalities that correspond to the mucosal and skin lesions?
- 4) What diagnostic tests are needed for confirmation of the diagnosis?
- 5) What is the list of differential diagnosis?
- 6) What treatment is recommended?



Fig. 1 Leziunile tegumentare prezentate la internare (A, B, C, D), menționate în răspunsuri. După prelucrare cu albastru de metilen (E, F).

Fig. 1 Skin lesions presented at admission (A, B, C, D). After treatment with blue methylene (E, F).

Răspunsuri:

- 1) Eroziuni tegumentare cu decolări masive, de diferite dimensiuni, cu contur neregulat în regiunea gâtului (A, D), axilelor (A, B, D), pe coapse, în regiunea abdominală, inghinală (C), pe fundal de tegumente intacte.
- 2) Eroziunile cutanate dureroase, neregulate, formate după spargerea bulelor flasce, demonstrând semnul Nikolsky pozitiv, cu pielea adiacentă aparent intactă, în prezența eroziunilor la nivelul mucoaselor (bucale, nazale, genitale), sunt leziuni sugestive pentru pemfigusul vulgar.
- 3) Substratul histopatologic clasic în pemfigusul vulgar: bula intraepidermică acantolitică, amplasată în stratul spinos la o înălțime variabilă a acestuia; păstrarea stratului bazal distinct; prezența acantolizei la nivelul anexelor cutanate; posibilitatea unei spongioze eozinofilice; infiltrat moderat perivascular inflamator în derm.
- 4) Diagnosticul se bazează pe aspectul clinic și examenul histopatologic al leziunilor. Citodiagnosticul Tzanck poate evidenția keratinocite segregate și distrofice, numite celule acantolitice, ce se prezintă rotunjite, cu nucleu intens bazofil, înconjurate de o zonă perinucleară mai deschisă care contrastează cu restul citoplasmei bazofile. Celulele sunt neaderente și plutesc în lichidul din bulă. Confirmarea prin imunofluorescență (directă și indirectă) reprezintă un instrument important de diagnostic și monitorizare. Imunofluorescența directă reprezintă analizarea unui fragment de țesut prelevat de la pacient (biopsie cutanată sau mucoasă) cu detectarea depozitelor lineare intracelulare de IgG (IgG1 și IgG4), iar imunofluorescența indirectă atestă prezența de autoanticorpi circulanți tip IgG, direcționați împotriva unor structuri membranare keratinocitare. Prin testul imunoezimatic/ELISA, se detectează anticorpii anti-desmogleina 1 și 3 [1, 3, 4, 9, 11, 12].
- 5) Diagnosticul diferențial se impune cu:
 - subtipurile de pemfigus: pemfigus vulgar, pemfigus foliaceu, pemfigus IgA, pemfigus paraneoplazic;
 - boli intraepidermale buloase fără anticorpi: pemfigus familial benign, impetigo bulos, bule din *herpes simplex* și *herpes zoster*, dermatita de contact, epidermoliza buloasă;
 - eroziuni/ulcerații mucoase fără anticorpi: afte ulcerate, candidiază, lichen plan, boala Behçet;
 - boli subepidermale buloase cu anticorpi: pemfigoid bulos, herpes gestațional, pemfigoid cicatricial, epidermoliza buloasă dobândită, boala cu IgA lineare, dermatita herpetiformă, lupus eritematos bulos;
 - boli subepidermale buloase fără anticorpi: eritem polimorf, necroliza epidermică toxică, porfirie, epidermoliza buloasă [9].
- 6) Obiectivele tratamentului sunt: reducerea răspunsului inflamator și reducerea formării de autoanticorpi. Corticosteroizi sistemic. Inițial, puls terapie cu doze de 10-20 mg/kg/zi prednison (până la 1g/zi) timp de 3 zile, cu reducerea ulterioară a dozei la 1-3 mg/kg/zi, per os, care se menține până la ameliorarea leziunilor cu-

Answers:

- 1) Skin erosions with massive detachments of various sizes with irregular borders on the neck (A, D), axillary region (A, B, D), thighs, abdomen, and inguinal region with intact adjacent skin.
- 2) Irregular, painful skin erosions, remained after the bursting of flaccid bullae with positive Nikolsky sign, in association with apparently undamaged adjacent skin and mucosal erosions (on mouth, nose and genitals) are highly suggestive of *pemphigus vulgaris*.
- 3) Histological abnormalities corresponding to *pemphigus vulgaris* include: bullae, intraepidermal acantholysis at different level of the spinous layer; preserved basal layer; acantholysis of skin annexes; potentially eosinophilic spongirosis can be present; moderate perivascular inflammatory infiltrate of the dermis.
- 4) Diagnosis relies on clinical presentation and histological features of the lesions. Tzanck cytology test highlights segregated and dystrophic keratinocytes, round shaped acantholytic cells, with strong basophilic nuclei, surrounded by a lighter perinuclear area that contrasted with the rest of the basophilic cytoplasm. The cells are no adherent and floating in the liquid of the bullae. Confirmation by immunofluorescence (direct and indirect) is an important tool for diagnosis and monitoring. Direct immunofluorescence analysis of the tissue samples detect linear intracellular deposits of IgG (IgG1 and IgG4) and indirect immunofluorescence confirms the presence of circulating IgG autoantibodies against keratinocyte membrane structures. The desmoglein 1 and 3 serum antibodies can be detected by ELISA [1, 3, 4, 9, 11, 12].
- 5) The list of differential diagnosis should consider:
 - Several pemphigus subtypes: *pemphigus vulgaris*, *pemphigus foliaceus*, IgA mediated pemphigus, paraneoplastic pemphigus;
 - Intraepidermal bullous disease not mediated by antibodies: benign familial pemphigus, bullous impetigo, *herpes simplex* and *herpes zoster*, contact dermatitis, *epidermolysis bullosa*;
 - Erosion/ulceration of the mucosa not mediated by antibodies: ulcerated sores, candidiasis, lichen planus, Behçet's disease;
 - Subepidermal bullous disease not mediated by antibodies: bullous pemphigoid, pemphigoid, scar due to *epidermolysis bullosa*, linear IgA disease, dermatitis herpetiformis, bullous lupus erythematosus;
 - Subepidermal bullous disease not mediated by antibodies: erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, porphyria, epidermolysis bullosa [6].
- 6) Main treatment goals are to reduce the inflammatory response and autoantibody production. Systemic corticosteroids are administered in initial pulse i.v. dose of 10-20 mg/kg/body weight/day of prednisone (up to 1 g/day) for 3 days, with further reduction to 1-3 mg/kg/day p.o., which is maintained till the improvement of the

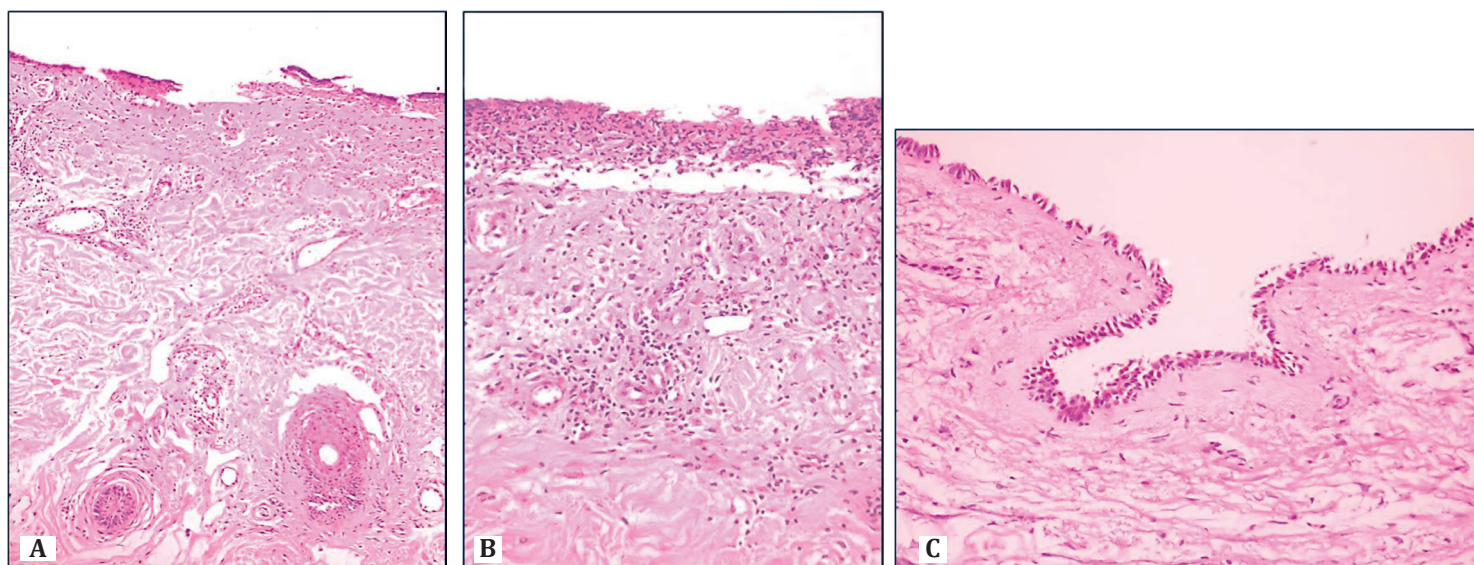


Fig. 2 Examen histopatologic: defect cutanat cu descuamarea completă a epitelului; edem interstițial pronunțat cu ușoară inflamație limfocitară, acantoliză ușoară (A, B); prezența zonelor de fibroză la nivelul submembranei bazale; apar epiteliocite nou-formate; derm cu fibroză moderată, fibroză ușoară perivasculară, congestie moderată și edem interstițial (C).

Fig. 2 Histological pictures: skin defect with complete epithelial desquamation; mild interstitial edema, pronounced lymphocytic inflammation, acantholysis (A, B); areas of fibrosis in the basal layer; newly formed epithelium; moderate fibrosis of the dermis, mild perivascular fibrosis, interstitial edema and moderate congestion (C).



Fig. 3 La 14 zile de la internare: leziunile erozive în reepitelizare incompletă, pe alocuri se păstrează crustele seroase și eritemul de regenerare epidermică; semnul Nikolsky devenit negativ.

Fig. 3 14 days after admission: erosive lesions, incomplete re-epithelialization, serous crusts and erythema epidermal regeneration in some areas; Nikolsky sign is negative.

taneo-mucoase (de obicei, 2-3 săptămâni). Treptat, se reduce doza la una de întreținere (10-40 mg/zi), care se administrează pentru perioade nedeterminate de timp, practic, toată viața. Asocierea corticosteroizilor cu citostatice și imunosupresoare (ciclofosfan, azatioprină, metotrexat) a înregistrat, uneori, efecte favorabile.

mucosa and skin lesions (usually 2-3 weeks). A consequent gradual reduction to a maintenance dose (10-40 mg/day) is recommended, the last one for a lifelong duration. Association of corticosteroids with immunosuppressive and cytostatics (cyclophosphan, azathioprine, methotrexate) could be favorable in some cases. Symp-

Tratamentul simptomatic și topic trebuie să însoțească tratamentul sistemic [1, 3, 4, 9, 12].

Pacienta a decedat peste 3 săptămâni de la externare, prin complicații infecțioase, abandonând tratamentul cu corticosteroizi sistemici.

Discuții

Pemfigusul vulgar (PV) reprezintă o boală autoimună rară, care se caracterizează prin formare de bule intraepidermice ca rezultat al acantolizei (pierdere a coeziunii dintre celulele epidermice, consecutiv ruperii legăturilor dintre desmozomii care fixează keratinocitele; practic, are loc o disoluție a punților celulare, de cauză autoimună), din cauza formării autoanticorpilor contra desmozomilor. PV reprezintă 80% dintre toate tipurile de pemfigus. PV este o dermatoză buloasă cu evoluție cronică recidivantă, fără tendință la autovindecare [1, 2, 4]. Debutează la vârsta de 40-60 de ani, dar au fost înregistrate și cazuri la tineri sau, chiar la copii. La o incidență de 0,5-3,2 cazuri la 100.000 populație, mortalitatea constituie 5-15% [2, 9]. Complicațiile condiționate de dozele mari de corticosteroizi sunt frecvent responsabile de creșterea mortalității la pacienții cu pemfigus vulgar [1]. Afectează toate rasele, raportul bărbați/femei fiind egal [1]. Tabloul clinic include afectarea mucoaselor și tegumentelor; leziunile cutanate apar la distanță de săptămâni sau luni de la leziunile mucoase. Afectarea mucoaselor este prezentă în 50-70% din cazuri; în 75-80% din cazuri, boala debutează cu leziuni la nivelul cavității bucale [2]. Pot fi afectate și mucoasele nazală, conjunctivală, esofagiană, vaginală, cervixul, uretra, mucoasa anală. Elementul primar este bula flască cu conținut transparent, care apare pe piele intactă. După ce bula se rupe, se formează eroziuni tegumentare (de dimensiuni variabile) foarte dureroase, semnul Nikolsky fiind pozitiv. Pentru diagnostic, examenul clinic combinat cu examenul histopatologic au o sensibilitate de doar 66%, fiind esențială efectuarea imunofluorescenței directe [1, 2, 4, 6, 8-10].

La examenul histologic se determină bule intraepidermale în stratul spinos al epidermului [1, 4, 9, 11]. Imunofluorescența directă arată depozite lineare de anticorpi IgG și C3 pe suprafața keratinocitelor în stratul spinos al dermului (aspect de „rețea”), caracteristice pentru toate tipurile de pemfigus (excepție face pemfigusul cu IgA) [9, 11]. Imunofluorescența indirectă pune în evidență anticorpi IgG circulanți, iar titrul de anticorpi corelează cu severitatea bolii [1, 9]. Prin ELISA, se determină anticorpi antidesmogleină 1 și antidesmogleină 3, asigurând diferențierea dintre PV și pemfigusul foliaceu [1, 6-10].

Internarea este obligatorie într-un serviciu de dermatologie; în caz de evoluție gravă, pacientul se transferă în secția de terapie intensivă. Tratamentul corticosteroidian sistemic este esențial în controlul bolii, transformând o boală cu potențial fatal (anterior tratamentului corticosteroidian, mortalitatea la pacienții cu PV constituia circa 75%, în primul an) într-o afecțiune cu o mortalitate de până la 15%. Terapiile adjuvante (asocierea corticosteroizilor cu azatioprină, ciclofosfamidă, metotrexat, ciclosporină, micofenolat mofetil sau dapsonă)

tomatic and topical treatment accompany systemic medication [1, 3, 4, 9, 12].

The patient died 3 weeks after discharge from hospital due to infectious complications and interruption of systemic steroids.

Discussions

Pemphigus vulgaris (PV) is a rare autoimmune disease, which is characterized by intraepidermal bullae as result of acantolysis (lost of cohesion between the skin cells, as consequence of desmosomes breaking that connect the keratinocytes, practically there is an autoimmune dissolution of cellular bridges) due to the formation of autoantibodies against desmosomes. PV account for 80% of all pemphiguses. PV is a bullous dermatosis with recurrent chronic course and no tendency to self-healing [1, 2, 4]. The typical onset of the disease is at the age of 40-60 years old, but there are also cases in young adults or even in children. An incidence of 0.5 to 3.2 cases per 100,000 population and a mortality rate of 5-15% have been reported [2, 9]. Side effects induced by high dose corticosteroids are responsible for an increased mortality in patients with *pemphigus vulgaris*. Clinical presentation include mucosal and skin lesions, the last occur weeks or months after the appearance of the mucous lesions. Mucosal involvement is present in 50-70% of cases, in 75-80% of cases the disease begins with oral cavity lesions [2]. Mucosa of nose, conjunctiva, throat, vagina, cervix, urethra, and anus can be involved. The primary lesion is flaccid bulla with transparent content that appears on intact skin. After breaking of the bullae, secondary very painful skin erosions (of varying sizes) with positive Nikolsky sign can be observed. Clinical exam combined with standard histological examination had a diagnostic sensitivity of only 66%, direct immunofluorescence analysis is crucial for the diagnosis confirmation [1, 2, 4, 6, 8-10].

By histological examination intraepidermal bullae in the spinous layer of the epidermis are detected. Direct immunofluorescent analysis shows linear deposits of IgG and C3 on the surface of keratinocytes in the spinous layer of the dermis ("network" appearance), characteristic for all types of pemphigus (excepting IgA pemphigus). Indirect immunofluorescent analysis highlights circulating IgG antibodies that correlate with disease severity [1, 9]. Anti-desmoglein antibody 1 and 3, detected by ELISA provides differentiation between PV and pemphigus foliaceus [1, 6-10].

Patient diagnosed with PV should be admitted to a dermatology service and in case of severe disease to the intensive care unit. Systemic corticosteroid treatment is essential in controlling the disease, turning a potentially fatal disease (prior to corticosteroid treatment mortality in patients with PV constituted about 75% in the first year) in a condition with a mortality of up to 15%. Adjunctive therapies (steroids association with azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, cyclosporine, mycophenolate mofetil or dapsone) aim to reduce the doses of corticosteroids. I.v. immunoglobulins, plasmapheresis, immunoabsorption or, more recently, rituximab are other options of the therapeutic arsenal. Systemic cortico-

au drept scop reducerea dozelor de corticosteroizi. Imunoglobulinele i/v, plasmafereza, imunoadsorbtia sau, mai nou, rituximabul, sunt alte elemente ale arsenalului terapeutic. Corticosteroizii sistemici rămân medicația de primă linie în PV, deși, se va încerca evitarea administrării pe termen lung a dozelor mari (din cauza efectelor adverse), prin asocierea terapiei imunosupresoare de linia a doua (citostatice, citotoxice, antipaludice etc.), ce permite reducerea dozelor de corticosteroizi [5, 7, 8, 10, 12].

Prognosticul este prost, în special, la pacienții vârstnici sau cu leziuni extinse. Tratamentele moderne au schimbat substanțial evoluția bolii, prognosticul fiind determinat de răspunsul la corticoterapie, dar și de complicații (tulburări hidro-electrolitice, suprainfecția leziunilor, imunosupresie indusă de terapie) [1, 3, 4, 6, 8, 9, 12].

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Referințe / References

1. Zeina B., Mansoor S., Sakka N. Pemphigus vulgaris. *Medscape*, 2012.
2. Ben Lagha N., Poulesquen V., Roujeau J. Pemphigus vulgaris: a case-based update. *J. Can. Dent. Assoc.*, 2005; 71 (9): 667-72.
3. Bețiu M., Sturza V., Mușet G. Pemfigusuri autoimune (profunde și superficiale). *Protocol Clinic Național*, 2015.
4. D'Angelis C. The pathology of pemphigus: a mini-review. *N. A. J. Med. Sci.*, 2013; 6 (1): 37-40.
5. Ioannides D., Lazaridou E. et al. Pemphigus. *J. Eur. Acad. Derm. Venereol.*, 2008; 22: 1478-1496.
6. Calonje E., Brenn T., Lazar A., McKee Ph. *McKee's Pathology of the Skin, 4th Edition*, 2012: 1906.

steroids remain the first-line medication in PV, although long-term use of high doses (due to side effects) should be avoided by associating second-line immunosuppressive therapy (cytostatic, antimalaric drugs etc.) [5, 7, 8, 10, 12].

The prognosis is worse, especially in case of older people, or extensive disease. Modern treatments have substantially altered the course of the disease. The prognosis is determined by the response to corticosteroids and the occurrence of complications (electrolyte disorders, superinfection of lesions, induced immunosuppression) [1, 3, 4, 6, 8, 9, 12].

Declaration of conflicting interests

Authors declare no conflict of interests.

7. Kneisel A. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2011; 9: 844-856.
8. Kneisel A. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2011; 9: 927-947.
9. Goldsmith L. et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 8th edition; 2012: 459-468.
10. Martel P. Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. *Clin. Dermatol.*, 2001; 19: 662-674.
11. Mutasim D. et al. Immunofluorescence in dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2001; 45: 803-22.
12. Sinha A., Hoffman M., Janicke E. Pemphigus vulgaris: approach to treatment. *Eur. J. Dermatol.*, 2015; 25 (2): 103-13.